

---

# Der Internist

---

Organ des  
Berufsverbandes Deutscher Internisten

---

Unter Mitwirkung von

M. Broglie · R. Schindlbeck

(Für den Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Internisten)

R. Aschenbrenner · H. W. Bansi · H. Bartelheimer

H.-H. Bennhold · H. E. Bock · W. Dölle · F. Hoff

W. Hoffmeister · H. Plügge · P. H. Rossier · W. Scharpff

R. Schoen

Herausgegeben von

E. Buchborn, München · G. Budelmann, Hamburg

R. Gross, Köln · H. v. Kress, Berlin

G. A. Martini, Marburg · W. Ruge, Hannover

H. Schwiegk, München · F. Valentin, München

Wissenschaftlicher Beirat

Anästhesie: R. Frey · Bakteriologie und Virologie:

G. Henneberg · Chirurgie: W. Wachsmuth · Dermatologie:

J. Kimmig · Gynäkologie: K. G. Ober · Hygiene: F. Klose ·

Neurologie: R. Janzen · Ophthalmologie: E. Schreck ·

Oto-Laryngologie: R. Link · Pädiatrie: F. Linneweh ·

Pathologie: W. Doerr, E. Letterer · Pharmakologie:

H. Herken · Physiologische Chemie: J. Kühnau · Radio-

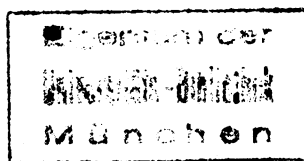
logie: R. Haubrich · Tuberkulose: E. Haefliger, J. Hein ·

Urologie: C. E. Alken

**Jahrgang 13, 1972**



**Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York**



Alle Rechte, einschließlich das der Übersetzung in fremde Sprachen und das der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung, vorbehalten. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,40 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Springer-Verlag/Berlin · Heidelberg · New York

Printed in Germany. — © by Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 1972

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, Würzburg

GW 72/389

# Inhaltsverzeichnis

## I. Themen der Hefte

Heft 1: Funktionelle Beschwerden . . . . .	1	Heft 7: Therapie mit Steroidhormonen . . . . .	261
Heft 2: Endokrinologische Kasuistik . . . . .	37	Heft 8: Epidemiologie . . . . .	301
Heft 3: Muskelerkrankungen . . . . .	73	Heft 9: Coronarerkrankungen . . . . .	353
Heft 4: Endokrinologie . . . . .	125	Heft 10: Psychosomatik. Teil I . . . . .	401
Heft 5: Psychopharmaka, Schlafmittel und Schmerzmittel . . . . .	169	Heft 11: Psychosomatik. Teil II . . . . .	437
Heft 6: Radiologie und Innere Medizin. Teil I . . . . .	217	Heft 12: Was ist gesichert in der Therapie? . . . . .	473

## II. Übersichten/Kurze Informationen

### Heft 1

Delius, L.: Funktionelle kardiovaskuläre Störungen . . . . .	1
Herrmann, E.: Der funktionelle Kopfschmerz . . . . .	7
Wienbeck, M.: Funktionelle Störungen des oberen Verdauungstraktes . . . . .	11
Schmidt, H. A.: Gastritis als Verlegenheitsdiagnose . . . . .	17
Goebell, H.: Die funktionellen Störungen der Gallenwege . . . . .	23
Dölle, W., Strohmeyer, G.: Das irritable Colon . . . . .	27

### Heft 2

Herrmann, J., Kley, H. K., Krüskemper, H. L., Köbberling, J., von zur Mühlen, A., Emrich, D.: Genetisch bedingte Konzentrationsänderungen des thyroxin-bindenden Globulins und ihre Bedeutung für die Differentialdiagnose von Schilddrüsenfunktionsstörungen . . . . .	37
Lohmann, F. W., Schüren, K. P.: Der heutige Stand der Diagnostik beim Phäochromocytom . . . . .	41
Pickardt, C. R., Fahlbusch, R.: Chronische Hyperosmolalität, Adipsie und „sekundäre“ Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bei Hypothalamus-Schädigung . . . . .	45
Winkelmann, W., Solbach, H. G., Wiegmann, W., Bethge, H., Pfeiffer, R. A.: Hypothalamo-hypophysärer Minderwuchs mit Innenohrschwerhörigkeit bei zwei Schwestern . . . . .	52
Sieberth, H. G., Freiberg, J., Lefke, M., Baeyer, H. v.: Partielle Parathyreoidektomie zur Behandlung metastatischer Verkalkungen (Kasuistik eines Kranken im chronischen Dialyseprogramm) . . . . .	57
Asbeck, F., Hirschmann, W.-D., Deck, K., Castrup, H. J.: Letaler Krankheitsverlauf bei einer Patientin mit Anorexia nervosa, Alkohol- und Laxantien-Abusus . . . . .	63

### Kurze Informationen

Malchow, H., Sodomann, C.-P.: Die klinische Bedeutung von in vitro-Methoden zum Nachweis einer cellulären Immunität . . . . .	66
---	----

### Heft 3

Mittelbach, F., Pongratz, D.: Die Muskelbiopsie in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen . . . . .	73
Struppler, A., Heuser, M.: Neuropsychologische Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen . . . . .	81
Erbslöh, F.: Die Muskelentzündungen . . . . .	88
Schirmigk, K.: Klinik und Therapie stoffwechselbedingter und anderer symptomatischer Myopathien . . . . .	97
Beckmann, R.: Klinik und Therapie der Muskeldystrophien . . . . .	108

### Kurze Informationen

Werning, C.: Renin-Angiotensin-Adiuretin-System . . . . .	118
Zur Infarktbehandlung von Dr. Kern. Ergebnisse des wissenschaftlichen Kolloquiums am 19. 11. 1971 zu den Thesen von Dr. Kern . . . . .	120

### Heft 4

Dambacher, M. A., Girard, J., Haas, H. G.: Die Vitamin D-„Hormone“ . . . . .	125
Pickardt, C. R., Horn, K., Scriba, P. C.: Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik . . . . .	133
Uhlich, E., Buchborn, E.: Diabetes insipidus . . . . .	141
Heinze, H. G., Pichlmaier, H.: Diagnostik und Therapie der Struma maligna . . . . .	148
Schultz, G.: Die Bedeutung von cyclischem AMP bei Hormonwirkungen . . . . .	159

### Heft 5

Coper, H.: Klinische Pharmakologie der gebräuchlichen Schmerz-, Schlaf- und Beruhigungsmittel (Tranquilizer) . . . . .	169
Fleischhauer, J.: Die Anwendung der modernen Psychopharmaka durch den Nicht-Psychiater . . . . .	179
Kanowski, S.: Die Behandlung von geriatrischen Patienten mit Schmerzmitteln, Schlafmitteln, Psychopharmaka und Geriatrika . . . . .	187
Strunk, P.: Therapie mit Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen . . . . .	197
Matke, D. J.: Mißbrauch von Arzneimitteln unter besonderer Berücksichtigung der Stimulantien, Tranquilizer, Schlaf- und Schmerzmittel . . . . .	201
Grüneberg, F., Ibe, K.: Suicidversuche mit Hypnotika, Psychopharmaka und Analgetika . . . . .	209

### Heft 6

Vogt, H.: Die Röntgendiagnostik der internen Medizin. Eine historische Studie . . . . .	218
Gebauer, A.: Methodik und taktisches Vorgehen bei der Röntgenuntersuchung der Lungen . . . . .	224
Dombrowski, H., Vielhauer, E.: Internistisch-radiologische Untersuchungstaktik: Abdomen . . . . .	231
Jesserer, H.: Internistische Röntgendiagnostik am Skelet . . . . .	247
Kulke, H., Braun, H.: Strahlenschutz bei der internistischen Röntgendiagnostik . . . . .	251

## Heft 7

- Scriba, P. C., von Werder, K.: Wirkungen und Nebenwirkungen der Glucocorticoide 261  
 Bethge, H.: Praktische Durchführung der Corticoid-Therapie 270  
 Karl, H. J.: Die Androgensubstitution der inkretorischen Hodeninsuffizienz 276  
 Bethge, H.: Pathophysiologische Grundlagen der Mineralcorticoid-Behandlung bei orthostatischer Kreislaufregulationsstörung 281  
 Ludwig, H.: Nebenwirkungen von Ovulationshemmern auf Blutgerinnung, Kreislauf und Stoffwechsel 286  
 Bottermann, P.: Beeinflussung endokriner Parameter durch Ovulationshemmer 293

## Heft 8

- Doll, Sir Richard: Der Wert epidemiologischer Methoden für die Aufdeckung unerwünschter Arzneimittelwirkungen 301  
 Dörken, H.: Zur Epidemiologie und Klinik des Herzinfarktes 310  
 Bohlig, H., Dalquen, P., Hain, E.: Epidemiologie asbestbedingter Gesundheitsschäden 318  
 Maass, H., Sachs, H.: Epidemiologie des Mammacarcinoms 326  
 Lehmann, F.-G.: Der Nachweis von  $\alpha_1$ -Fetoprotein bei internen Erkrankungen — aktueller Stand des Problems 332

*Kurze Informationen*

- Leiber, G., Egbring, R.: Zur Therapie der „Cummarinnekrose“ 340  
 Strohmeyer, G.: Auflösung von Gallensteinen 342  
 Strohmeyer, G.: Der enterohepatische Kreislauf von Digitoxin 344

*Pharmakologie und praktische Therapie*

- Bourne, H. R.: Das Placebo — eine ungenügend verstandene und vernachlässigte therapeutische Maßnahme 345

## Heft 9

- Blömer, H.: Klinisches Spektrum der coronaren Herzerkrankung 353  
 Rudolph, W., Schinz, A.: Diagnostik der coronaren Herzerkrankung 366  
 Lydtin, H.: Behandlung der coronaren Herzkrankheit mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern 373  
 Schröder, R.: Medikamentöse Behandlung hämodynamischer Komplikationen bei akutem Myokardinfarkt 380  
 Hegemann, G., Dittrich, H.: Chirurgie der coronaren Herzerkrankung 388

## Heft 10

- Buchborn, E.: Einführung zum Thema 401  
 Strotzka, H., Grumiller, I.: Krankheit als soziales Phänomen 403  
 Clyne, M. B.: Die Arzt-Patient-Beziehung 409  
 Delius, L.: Psychosomatische Krankheiten im weiteren Sinne, insbesondere psychovegetative Syndrome 414  
 Christian, P., Hahn, P.: Der Herzinfarkt in psychosomatischer und anthropologischer Sicht 421

*Kurze Informationen*

- Gottesbüren, H.: „Antabus-Syndrom“ unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffen 425  
 Sodomann, C.-P., Malchow, H., Havemann, K.: Hypothesen über die Pathogenese der chronischen Hepatitis 427  
 Dölle, W.: Leberschädigung durch Paracetamol-Vergiftung 429

## Heft 11

- Thomä, H.: Zur Psychoanalyse der Anorexia nervosa 437  
 Zauner, J.: Psychosomatische Aspekte der Erkrankungen des Verdauungstraktes 443  
 Condrau, G.: Der daseinsanalytische Zugang zum psychosomatischen Problem der Hypertonie 448  
 Lohmann, R.: Der chronisch körperlich Kranke (Somatopsychischer Zugang) 452

*Kurze Informationen*

- Schmidt, H. A.: Glukagon in der Behandlung der akuten Pankreatitis. Ein neues therapeutisches Prinzip? 461  
 Dölle, W.: Neuere Vorstellungen über die Entstehung von Colon-Divertikeln 463  
 Dölle, W.: Herpes simplex-Hepatitis beim Erwachsenen 465  
 Held, E.: Klinische Aussagefähigkeit der Kreatinin-, Harnstoff-, Harnstoff-N- und Rest-N-Bestimmung 467

## Heft 12

- Behrend, T.: Was ist gesichert in der Behandlung der chronischen entzündlichen Gelenkerkrankungen? 473  
 Egidy, H. von: Was ist gesichert in der Behandlung mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern? 481  
 Hardewig, A., Diedrich, R.: Was ist gesichert in der Therapie von Rhythmusstörungen des Herzens? 485  
 Riecken, E. O., Bloch, R.: Was ist gesichert in der Therapie der Dünndarmerkrankungen? 494  
 Schlierf, G.: Was ist gesichert in der Therapie der Hyperlipidämien? 503  
 Ulmer, W. T.: Was ist gesichert in der Behandlung der obstructiven Atemwegserkrankungen? 507

*Kurze Informationen*

- Hardewig, A.: Das „Sick-Sinus-Syndrom“ 514

### III. Buchbesprechungen

- Ätiologie und Pathogenese peripherer arterieller Verschlusskrankheiten 255  
 Alter und Blutgerinnung 216  
 Alter und Physiotherapie 216  
 Angiologie und Szintigraphie bei Knochen- und Gelenkerkrankungen 35  
 Arasa, F.: Tratado de pronóstico y terapeutica en medicina interna 69  
 Arbeitsmethoden der Inneren Medizin und ihr verwandter Gebiete. Bd. 1, Lfg. 3 397  
 Arends, Johannes: Volkstümliche Namen der Arzneimittel, Drogen, Heilkräuter und Chemikalien. 16., vermehrte u. verb. Aufl. 472

- Aschoff, Jürgen, Bruno Günther u. Kurt Kramer: Energiehaushalt und Temperaturregulation 352  
 Ashizawa, Shinroku, u. Tsutomu Kidokoro: Endoscopic color atlas of gastric diseases 433  
 Biochemische und klinische Aspekte der Zuckerabsorption 216  
 Bankl, H.: Mißbildungen des arteriellen Herzens 398  
 Battegay, Raymond: Angst und Sein 72  
 Aktuelle Berichte aus dem Gebiet der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 471  
 Biochemie und Klinik des Insulinmangels 256  
 Bock, Klaus Dietrich: Abc für Hochdruckkranke. 2., überarb. Aufl. 351

- Boylan, John W., Peter Deetjen u. Kurt Kramer: Niere und Wasserhaushalt 255
- Brück, Dietrich: Die Arzthelferin. 12., wesentl. überarb. Aufl. 259
- Brüschke, Gerhard: Moderne Altersforschung 472
- Brüschke, Gerhard, u. Erika Mehls: Das Eisenmangelsyndrom 432
- Burri, C., u. D. Gasser: Der Vena Cava-Katheter 399
- Cooper, Kenneth H.: Bewegungstraining 257
- Current concepts in the management of lymphoma and leukemia 431
- Demling, Ludwig: Der kranke Magen 70
- Moderne Diätetik. 2., völlig neugest. Aufl. 436
- Domagk, Götz F., Josef Eisenburg u. Kurt Kramer: Ernährung, Verdauung, Intermediärstoffwechsel 434
- Drogen unter uns 258
- Cerebrale arterielle Durchblutungsstörungen 168
- Eberhagen, Dietrich: Klinische Chemie und Hämatologie. 2., durchges. Aufl. 432
- Endokrinologie der Entwicklung und Reifung 168
- Engelhardt, Karlheinz: Der Patient in seiner Krankheit 472
- Ergebnisse der Angiologie. Bd. 4 69
- Ergebnisse der gesamten Lungen- und Tuberkuloseforschung. Bd. 20 434
- Erkrankungen der Niere 516
- Parenterale Ernährung 167
- Vascular Factors and Thrombosis 216
- Fettstoffwechselstörungen, ihre Erkennung und Behandlung 470
- Floersheim, G. L.: Transplantationsbiologie 400
- Franke, Manfred: Die medizinischen Probleme des Gesundheitsbegriffes 69
- Ganong, W. F.: Medizinische Physiologie 255
- Gillmann, Helmut: Physikalische Therapie. Grundlagen und Wirkungsweisen. 3., überarb. u. erw. Aufl. 515
- Golding, Douglas N.: Rheumatische Erkrankungen 2., wesentl. erw. dtsh. Aufl. 470
- Greuer, Wilhelm: Taschenbuch der Antibiotika-Therapie. 3., überarb. Aufl. 352
- Haagen, Eugen: Viruskrankheiten des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der experimentellen Forschungsergebnisse. Bd. 2, Lfg. 23 300
- Hafer, Ernst: Praktische Gastroenterologie. 4., Neubearb. u. erw. Aufl. 35
- Handbuch des Diabetes mellitus. Bd. 2 432
- Handbuch der ärztlich geleiteten und betreuten Sanatorien, Kurkliniken, Kuranstalten und Kurheime 260
- Hasselbach, Wilhelm: Muskel 124
- Coronary heart disease 298
- Das Herz des alternden Menschen 299
- Hexoprenalin 70
- Hiemeyer, Volker, Herbert Rasche u. Klaus Diehl: Hämorrhagische Diathesen. Grundlagen — Diagnostik — Therapie 515
- Hienz, Hermann A.: Chromosomen-Fibel 35
- Hoff, Ferdinand: Erlebnis und Besinnung 260
- Hyperlipidämien 432
- Medikamentöse Immunsuppression 34
- Innere Medizin. 3., Neubearb. Aufl. Teil 1 und Teil 2 397
- Intensivtherapie beim akuten Nierenversagen 255
- Intra- und postoperative Zwischenfälle. Bd. 2: Abdomen. 2., überarb. u. erw. Aufl. 33
- Irinoda, Kimiyo: Farbatlas der Fundusveränderungen bei Hypertonie 431
- Jaenecke, Jürgen: Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie 34
- Jesserer, Hans: Knochenkrankheiten 433
- Kaboth, Werner, u. Herbert Begemann: Blut 400
- Kaloud, Herbert, u. F. Carl Sitzmann: Ergebnisse klinischer und biochemischer Untersuchungen bei einer Sippe mit Erkrankungen an Galaktosämie 257
- Keck, Ernst W.: Pädiatrische Kardiologie 399
- Kellner, Béla: Die Ausbreitung des Krebses 300
- Kisker, K. P.: Medizin in der Kritik 258
- Klepzig, Helmut: Abc für Herz- und Kreislauferkrankte. 3., überarb. u. erw. Aufl. 298
- Klinik der Gegenwart. Ergänzungslfg. 23 124
- Klinik der Gegenwart. Ergänzungslfg. 24 398
- Kluthe, R., u. H. Quirin: Diätbuch für Nierenkranke. 2., überarb. u. erw. Aufl. 469
- Kochsiek, K., D. Larbig u. D. Harmjanz: Die hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie 300
- Programmierte Krankheitsfrüherkennung 167
- Kuhn, Walther, u. Henner Graeff: Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe 352
- Langen, D.: Kompendium der medizinischen Hypnose. 3., völlig neu bearb. Aufl. 436
- Aktuelle Langzeitprobleme in Diagnostik und Therapie 351
- Leber- und Pankreasschäden durch Schock und Narkose 351
- Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung. 2., Neubearb. u. erw. Aufl. 351
- Lehrbuch der Inneren Medizin. Bd. 2. 3., überarb. Aufl. 167
- Leitfaden der Zooanthroposen 35
- Lindemann, Jean: Immunologie 168
- Die Liste Pharmindex. 4. Aufl. 258
- Lüderitz, Bernhard, u. Walter Noder: Die Bedeutung des Verhaltens der Kreislaufgrößen unter körperlicher Arbeit für Prophylaxe und Rehabilitation. II. 399
- Lüth, Paul: Lehren und Lernen in der Medizin 259
- Luisada, Aldo A., u. Gurmukh S. Sainani: Herzdiagnostik 351
- Martin, M., W. Schoop u. E. Zeitler: Thrombolyse bei chronischer Arteriopathie 69
- Matthys, Heinrich: Medizinische Tauchfibel 257
- Maurer, Hans-Joachim, u. Wilhelm Otto: Die Hiaturhernie 435
- Medizin in Forschung und Praxis 1971 33
- 1000 Merksätze Innere Medizin 398
- Was gibt es Neues in der Medizin? 515
- Mertz, Dieter P.: Elektrolytstoffwechsel und arterielle Hypertension 34
- Microcirculation, hemostasis and shock 71
- Monitoring und Herzinfarkt. Vergiftungen. Künstliche Beatmung. Gastrointestinale Blutungen 398
- Gastrointestinal motility 434
- Neumann, Helmut, u. Horst Burg: Lungen- und Herz-Kreislauf-funktion 399
- Allgemeine Neurophysiologie 472
- Die Niere im Kreislauf 435
- Nöcker, Josef: Physiologie der Leibesübungen für Sportlehrer, Trainer, Sportstudenten und Sportärzte. 2., Neubearb. Aufl. 36
- Nomogramme zum Säure-Basen-Status des Blutes und zum Atemgastransport 431
- Nonne, Max: Anfang und Ziel meines Lebens 260
- Ohler, W. G. A.: Leitfaden der Blutstillungs- und Blutgerinnungsstörungen 400
- Parow, Julius: Funktionelle Atmungstherapie. Normalatmung. Fehl-atmung. Atmungsversagen. Asthmatisches Syndrom. Atmungsrehabilitation. 3., Neubearb. Aufl. 515
- Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens 469
- Aktueller Stand der Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen 299
- Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie 36
- Platelet adhesion and aggregation in thrombosis: counter-measures 256
- Praxis der Intensivbehandlung. 2., Neubearb. u. erw. Aufl. 33
- Zu aktuellen Problemen der Herz-Kreislauf-Diagnostik und -Therapie 69
- Proceedings of the 4. international congress of nephrology, Stockholm 1969 70
- Proteases and Antiproteases in Cardioangiologie 69
- Rauschmittel 472
- Regulation of gluconeogenesis 471
- Ritter, Ulrich: Erkrankungen des exkretorischen Pankreas 469

- Sanbar, S. S.: Risikofaktor Hyperlipidämie 400  
 Schlayer, C. R., u. J. Prüfer: Lehrbuch der Krankenernährung. 6., neubearb. Aufl. 352  
 Schmidt-Voigt, Jörgen: Der Herzanfall 298  
 Schneider, Max: Einführung in die Physiologie des Menschen. 16., neubearb. Aufl. 351  
 Schock 71  
 Schöffling, Karl, Rüdiger Petzoldt u. Annemarie Fröhlich-Krauel: Der große Ratgeber für Diabetiker 469  
 Schröder, Hans: Der mechanische Gallenwegverschluss 433  
 Senn, Hansjörg: Infektabwehr bei Hämoblastosen 432  
 Pharmacological and clinical significance of pharmacokinetics 71  
 So, C. S.: Der Herzinfarkt im Elektrokardiogramm 299  
 Soyka, Dieter: Kurzlehrbuch der klinischen Neurologie 257  
 Takahashi, Masayoshi: Color atlas of cancer cytology 300  
 Medikamentöse Therapie bei Nierenerkrankungen 516  
 Die konservative Therapie der gutartigen Schilddrüsenerkrankungen 70  
 Thrombosis and embolism 124  
 Touristikmedizin 257  
 Toxoplasmosis. 2., neugest. Aufl. 471  
 Trencsényi, T., u. B. Keleti: Clinical aspects and epidemiology of haemorrhagic fever with renal syndrome 435  
 Truniger, Bruno: Wasser- und Elektrolythaushalt. 3., überarb. u. erw. Aufl. 471  
 Uhlenbruck, Gerhard: Immunbiologie 470  
 Duodenal ulcer 469  
 Venzmer, Gerhard: Das Phänomen der Hormone 298  
 Wandrey, Hasso: Diabetes mellitus in Praxis und Forschung 433  
 Weber, Bruno: Plasmainsulin bei Kindern 436  
 Das Welthunger-Problem 72

## Wirkungen und Nebenwirkungen der Glucocorticoide

Peter C. Scriba und Klaus von Werder

II. Medizinische Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

Das spontane Cushing-Syndrom kann als Natur-experiment zur Beschreibung der beim exogenen Hypercorticismus zu beobachtenden Symptome dienen: Tabelle 1 zeigt die *Häufigkeit* der Symptome beim Cushing-Syndrom, welche durch die gleichzeitige Mehrsekretion von Glucocorticoiden (z.B. Diabetes mellitus), Mineralocorticoiden (z.B. Hochdruck) und adrenalen Androgenen (z.B. Hirsutismus) hervorgerufen werden. Das Erscheinungsbild der *induzierten Cushing-Formen* ist prinzipiell dem des *spontanen Cushing-Syndroms* ähnlich: Bei Behandlung mit adrenocorticotropem Hormon (ACTH) beobachtet man etwas häufiger eine Hypertonie, – nämlich in 26% der Fälle gegenüber 16% bei Corticoid-Behandlung –, etwas mehr Wasser- und Natrium-Retention und etwas weniger Entzugssymptome beim Absetzen der Therapie. Bei Behandlung mit synthetischen Corticoiden wird etwas häufiger das Auftreten einer Vasculitis bei rheumatischer Grundkrankheit und das Auftreten einer Myopathie beobachtet [32].

*Synthetische* Glucocorticoide weisen eine Reihe von in jedem Fall *unerwünschten* Nebenwirkungen auf (z.B. Osteoporose). Der antiphlogistische Effekt der synthetischen Glucocorticoide kann dagegen sowohl die *erwünschte* therapeutische Wirkung darstellen (chronische Polyarthrit), als auch als unerwünschte, schädliche Nebenwirkung auftreten (erhöhtes Infektionsrisiko).

Der Begriff „Nebenwirkung“ wird in dieser Arbeit bewußt nicht wie sonst üblich zur Charakterisierung eines zufälligen, von der eigentlichen Hauptwirkung einer Substanz nicht abzuleitenden Effektes (z.B. Arzneimittelreaktion) benutzt; unter *Nebenwirkung* der Corticoide verstehen wir hier in diesem Zusammenhang zwar unerwünschte, aber zu den physiologischen Effekten der Corticoide zählende Wirkungen, welche nach der Natur der Substanzen prinzipiell in jedem Fall erwartet werden müßten [65].

Mit früheren Übersichten wurden die Häufigkeiten von Nebenwirkungen der Corticoid-Therapie dargestellt [8, 9, 18a, 32, 36, 65, 77]. In dieser Arbeit soll, soweit möglich, der Schwerpunkt auf die Wirkung pharmakologischer Corticoid-Dosen speziell beim *Menschen* gelegt werden. Man ist erstaunt, wie wenig quantitative klinisch-pharmakologische Daten über Corticoid-Wirkungen und -Nebenwirkungen beim Menschen zu finden sind und wie oft sie überhaupt fehlen. Folgende Gesichtspunkte werden daher hier in den Vordergrund gestellt:

1. Häufigkeit der Wirkung bzw. Nebenwirkung.

2. Klinische Bedeutung der Wirkung bzw. Nebenwirkung.

3. Wie weit ist der Wirkungsmechanismus bei einzelnen Effekten am Menschen geklärt? Unklar bleibt meist die Frage, warum nicht alle Nebenwirkungen bei jedem Patienten, der Corticoide erhält, auftreten.

4. Die Frage, ob verschiedene synthetische Corticoide bezüglich des Verhältnisses von erwünschter Wirkung und einzelner, spezieller Nebenwirkungen Unterschiede aufweisen, ist selten klar zu beantworten.

5. Spezielle Therapie von Nebenwirkungen.

Wir beschränken diese Zusammenstellung also weitgehend auf Befunde am Menschen und schließen Tierversuche soweit möglich aus, weil verschiedene Wirkungen einzelner Corticoide ganz erhebliche *Speziesunterschiede* zeigen.

Die Mineralocorticoidwirkung von physiologischen Corticosteroiden und synthetischen Corticoiden wird in der Regel an der Natrium-Retention bei der adrenaletomierten Ratte oder anderen Tieren gemessen. Da die Nebennierenrinde der Ratte bekanntlich vor allem Corticosteron sezerniert, müssen schon aus diesem Grund Zweifel an der Übertragbarkeit der *Dosis-Äquivalenzen* auf den Menschen aufkommen. Berechnet man nach den gebräuchlichen Äquivalenz-Tabellen [68a] unter Zugrundelegung der täglichen Sekretionsraten [41] des Gesunden für Cortisol (ca. 20 mg), Corticosteron (ca. 4 mg) und Aldosteron (ca. 0,3 mg) diejenige Dosis von 9- $\alpha$ -Fluorhydrocortison, welche als physiologische Substitutionsdosis des gesamten täglichen Mineralocorticoidbedarfs des Gesunden gelten könnte, so kommt man zu folgendem Ergebnis: Je nachdem, ob man die Mineralocorticoidwirkung von 9- $\alpha$ -Fluorhydrocortison im Vergleich zu Cortisol mit 125fach oder 500fach einsetzt, müßte die tägliche Substitutionsdosis für Mineralocorticoide ca. 8 bzw. ca. 2 mg 9- $\alpha$ -Fluorhydrocortison betragen. Diese Zahlen stehen in einem offensichtlichen Widerspruch zu den Erfahrungen beim Addison-Patienten oder beim Adrenaletomierten, von denen nicht einmal jeder 0,1–0,2 mg 9- $\alpha$ -Fluorhydrocortison pro Tag zusätzlich zu seiner Cortisol-Substitution benötigt. Die in Äquivalenz-Tabellen angegebenen Mineralocorticoidwirkungsrelationen sind für den Menschen also *nicht* einmal in der Größenordnung *richtig*.

Der Tierversuch ist dagegen geeignet, den *biochemischen Mechanismus* bei den verschiedenen Wirkungen der Corticoide zu untersuchen (Übersichten: [20, 32]).

### Antiphlogistische Wirkung

Die entzündungshemmende Wirkung der Corticosteroide zeigt sich am Modell des Cushing-Syndroms als eine unerwünschte „Nebenwirkung“: Cushing-Patienten (Tabelle 1) weisen ein erhöhtes Infektionsrisiko auf, z.B. Neigung zu Hautinfektionen, Aktivierung inapparenter Infektionen (Tuberkulose) und Tendenz zu gestörter Wundheilung.

Bei der Anwendung synthetischer Glucocorticoide in der Therapie lassen sich unerwünschte, – weil über-

schießende —, Wirkungen auf den Entzündungsablauf beobachten. So fanden Treadwell u. Mitarb. [77] bei 8 ihrer 68 unter Corticoid-Langzeitbehandlung stehenden Kranken das Auftreten von Infektionen und Nielsen u. Mitarb. [50a] in 14% eine Pneumonie. Allgemein gilt die Regel, daß der erwünschte antiphlogistische Effekt nur *palliativ*, nicht aber kausal-therapeutischer Natur ist. Nur wenn die schädigenden Noxen z. B. Viren, Bakterien, Toxine, Allergene oder physikalische Faktoren eliminiert sind oder durch körpereigene Abwehr oder zusätzliche Chemotherapie beherrscht werden können, darf dieser palliative antiphlogistische Effekt zur Behandlung der ggf. allerdings krankheitsdominierenden entzündlichen „Nebenerscheinungen“ eingesetzt werden.

Im einzelnen sollten Corticoide z. B. bei Virusinfektionen nur angewandt werden, wenn dadurch die Immunantwort des Kranken nicht mehr behindert wird. Bei bakteriellen Infektionen, z. B. bei Meningitis tuberculosa, muß der Erreger chemotherapeutisch zu beherrschen sein, wenn Corticoide zur Eindämmung der Entzündungsvorgänge in den basalen Zisternen eingesetzt werden. Im Gefolge der antibiotischen Therapie bakterieller Infektionen können Corticoide Wegbereiter für Pilzinfektionen [8, 18a, 36] sein (Mycostatica!). Nach Exposition gegen Allergene (Heuschnupfen) oder physikalische Faktoren (Sonnenlicht, UV-Strahlung) lassen sich Corticoide mit Nutzen gegen das sekundäre Entzündungsgeschehen einsetzen.

Diese Beispiele müssen genügen, da Übersichten über die Indikationen der Corticoid-Therapie sowie eventuelle zusätzliche Behandlungsmethoden vorliegen [8, 9, 36]. — Wie die einzelnen *Phasen* des Entzündungsablaufs [9, 18a, 32, 36] mit Infektion (Störphase) — Überwindungsphase (Exsudation, Leukocyten-Diapedese, Phagocytose) — Anpassungsphase (Antikörperbildung u. a.) — Heilphase (Proliferation, Granulationsgewebe) von Corticoiden beeinflusst werden, ist im Einzelfall häufig noch offen.

Gander u. Mitarb. konnten zeigen [25], daß die antipyretische Wirkung von Corticoiden sich auf die verminderte Bildung oder Ausschüttung von Leukocytenpyrogenen zurückführen läßt, während die Antwort der Kaninchen auf exogene Leukocytenpyrogene unter Corticoid-Therapie normal war. Auch nach den Ergebnissen von Weissmann u. Mitarb. [32] spielen die Lysosomen eine wichtige Rolle im Entzündungsgeschehen. Lysosomen-labilisierende Agenzien, wie z. B. UV-Licht, sollen zur Freisetzung von Proteasen führen, welche das entzündliche Geschehen (Exsudation usw.) auslösen. Corticoide sollen einen die Lysosomenmembran stabilisierenden Effekt haben. Nach dieser Vorstellung beruht der antiphlogistische Effekt der Corticoide auf einer Verminderung der entzündlichen Gewebsschädigung, aber auch der Heilphase [32]. — Im Zusammenhang mit der antiphlogistischen Wirkung der Corticoide sei an die lymphocytolytische Wirkung (Lymphopenie) erinnert [8, 14, 36]. — Bei Mäusen läßt sich zeigen, daß Cortisol die Serumkonzentration von IgG, IgA und IgM reduziert. Die Hypogammaglobulinämie ist dabei nicht nur durch verminderte Antikörpersynthese, sondern auch durch einen gesteigerten Katabolismus, erkennbar an der verkürzten Halbwertszeit der  $\gamma$ -Globuline, hervorgerufen [42]. Auch beim Menschen vermindert ACTH den  $\gamma$ -Globulinspiegel [32]. Corticoide können den Spiegel des  $\gamma$ -Globulins LATS (long-acting thyroid stimulator) vermindern [40]. Auch bei der Behandlung der durch Insulin-Antikörper bedingten Insulin-Resistenz zeigte es sich, daß Corticoide den Antikörper-Titer vermindern können [52]. — Andererseits ist gerade die Thyreoiditis ein Beispiel, daß Corticoide ohne Beeinflussung der zirkulierenden Thyreoglobulin-Antikörper ein Entzündungsgeschehen

vermindern können (gesteigerte Lymphocytolyse), wie Vorlaender in seiner Übersicht über die problematische Rolle der Corticoide bei Autoimmunerkrankungen darstellte [79].

Auf das Problem der gewünschten Dissociation der antiphlogistischen Wirkung gegenüber anderen „Nebenwirkungen“ wird bei der Besprechung der Wirkungs-Äquivalenz der synthetischen Corticoide noch eingegangen (s. u.). Klinisch-pharmakologische Untersuchungen am Menschen sind zu dieser Frage noch sehr spärlich; sie fehlen vollständig bezüglich der Frage der Dissoziation der Hemmwirkung auf einzelne Phasen des Entzündungsablaufs. Wegen der Speziesunterschiede der Wirkung von Corticoiden wären auch hier für den Menschen spezifische Äquivalenz-Angaben wünschenswert [66].

### Blut, Gerinnung und Gefäße

Wie auch vom Cushing-Syndrom her bekannt [41], findet man bei Verabreichung von Glucocorticoiden neben der bereits erwähnten Lymphopenie eine Involution von Thymus, Milz und Lymphknoten [18a, 32], sowie eine Verminderung der Eosinophilen durch Cytolyse [32, 58]. Die neutrophilen Granulocyten steigen dagegen z. B. unter 40 mg Prednisolon innerhalb von 5 Std um durchschnittlich 5000/mm<sup>3</sup> an [14]. Die Polyglobulie des Cushing-Syndroms wird z. T. sicherlich durch die gleichzeitig mitsezernierten adrenalen Androgene begünstigt; man beobachtet eine Polyglobulie, d. h. eine leichte Zunahme der Erythrocytenmasse [32], jedoch auch bei Therapie mit synthetischen Glucocorticoiden.

Blombäck u. Mitarb. [12] beobachteten bei 7 von 19 Patienten mit Cushing-Syndrom thrombo-embolische Komplikationen. Sie fanden eine Vermehrung von Faktor VIII, Faktor V und Prothrombin. Zusammen mit der Polyglobulie dürften diese Veränderungen der Gerinnungsfaktoren für die Thrombose-Neigung beim Cushing-Syndrom eine Rolle spielen. — Sichere Zahlen über die Häufigkeit *thrombo-embolischer Komplikationen* bei Corticoid-Therapie sind uns für den Menschen nicht bekanntgeworden; Treadwell u. Mitarb. [77] fanden diese Komplikationen nur bei 2 von 68 Patienten unter Langzeittherapie mit Corticoiden. Die beschriebene Verkürzung der Gerinnungszeit scheint mit keiner klinisch bedeutsamen Hyperkoagulabilität einherzugehen [32].

Die beim spontanen Cushing-Syndrom (Tabelle 1) häufig zu beobachtende hämorrhagische Diathese ist vasculär, d. h. durch erhöhte Capillarfragilität bedingt. Letztere ist im Zusammenhang mit dem gesteigerten Eiweißkatabolismus und der Hautatrophie zu sehen [32]. Die bei Langzeit-Corticoidtherapie gelegentlich beschriebenen Thrombopenien und Abnahmen der Megakaryocyten im Knochenmark spielen in der Regel keine wesentliche klinische Rolle [14]. — Die sog. Corticoid-Vasculitis wurde bei der Corticoid-Behandlung der chronischen Polyarthrit bzw. der „Kollagenosen“ beobachtet [18a, 32, 36].



### Blutdruck und Kreislauf

Der Hochdruck des Patienten mit Cushing-Syndrom (Tabelle 1) wird ebenso wie die hypokaliämische Alkalose in der Regel auf die vermehrte Sekretion von Mineralocorticoiden bezogen. Gotzen u. Mitarb. [28] untersuchten die Veränderungen des Blutvolumens und die Pathogenese der arteriellen Hypertonie beim Cushing-Syndrom, die sich in etwa 85% der Fälle findet (Tabelle 1). Es wurde gefolgert, daß die Blutdruck-erhöhung beim Cushing-Syndrom auf eine Zunahme des peripheren Strömungswiderstandes bei normalem bis erniedrigtem Herzminutenvolumen zurückzuführen sei. Diese Untersuchungen schließen, auch wenn die Aldosteron-Sekretion beim Cushing-Syndrom nicht erhöht ist [41], noch nicht die Mitbeteiligung adrenaler Steroide mit Mineralocorticoideneffekt (Corticosteron, Cortisol) an der Entstehung des Hochdrucks aus. Es zeigte sich jedoch, daß auch bei Behandlung mit *synthetischen Glucocorticoiden* in 10% [77] bis 16% [28, 32] der Fälle mit einer *arteriellen Hypertonie* zu rechnen ist. Man weiß noch nicht, ob diese Hypertonie auf die sog. permissive Wirkung von Glucocorticoiden zurückzuführen ist, welche die Katecholamie erst zur vollen Wirkung an der Gefäßwand kommen lassen soll [18a, 37, 41].

Eine permissive Wirkung von Glucocorticoiden wurde z.B. auch für das antidiuretische Hormon diskutiert. Die inadäquate Wasserausscheidung HVL-insuffizienter Patienten, die nach Wasserbelastung beobachtet wird, ist dagegen auf inadäquat erhöhte ADH-Spiegel zurückzuführen, welche durch Glucocorticoide normalisiert werden [1].

Bedauerlicherweise fehlen quantitative Untersuchungen über die Kreislaufwirkung von synthetischen Glucocorticoiden am Menschen, welche nähere Aussagen über den Wirkungsmechanismus und über Wirkungsäquivalenzen verschiedener Präparate zulassen würden. Von praktischer Bedeutung ist, daß Glucocorticoide offenbar besonders bei vorbestehender *Nierenkrankheit* eine Hypertonie auslösen oder verschlechtern können, während diese Nebenwirkung bei Nierengesunden und auch bei Hochdruckkranken ohne Nierenbeteiligung offenbar eine wesentlich geringere Rolle spielt [32].

### Diabetes mellitus und Fettgewebe

Etwa 14% der Patienten mit Cushing-Syndrom haben einen manifesten Diabetes mellitus [60]. Eine diabetische Stoffwechsellage im Sinne einer pathologischen oralen Glucose-Toleranz findet sich sogar bei 85% [41] der Patienten mit Cushing-Syndrom. Der wesentliche diabetogene Faktor bei dieser Erkrankung ist das Cortisol; ACTH selbst hat keine diabetogene Wirkung [33]. Ein direkter diabetogener Effekt von Mineralocorticoiden ist ebenfalls nicht beobachtet worden [33], allenfalls durch ausgeprägte Hypokaliämie [41]. Auf welche Weise das Cortisol bzw. die Glucocorticoide auf den Kohlenhydratstoffwechsel einwirken, ist immer noch nicht völlig geklärt [33].

Glucocorticoide stimulieren den Protein-Katabolismus und die hepatische Gluconeogenese [18a, 20, 33]. Gleichzeitig kommt es zum Anstieg der Leberglycogen-Reserven und des Blutzuckers [33]. Weiterhin scheint Cortisol die Penetration der Glucose durch die Zellmembran zu hemmen [2, 47]. Diese Insulin-antagonistischen Faktoren führen bei ausreichender Insulin-Reserve des Pankreas zu einer kompensatorisch verstärkten Insulin-Sekretion, während Cortisol selbst keinen direkten Einfluß auf die Insulin-Sekretion hat [16]. Beim Cushing-Syndrom steigt nicht nur nach Stimulation mit Glucose, sondern auch nach intravenöser Arginin-Gabe der Insulin-Spiegel höher an als beim Gesunden [54].

Die Glucose-stimulierte Insulin-Sekretion nimmt auch nach kurzer Glucocorticoid-Medikation zu. So fanden sich bei 32 Patienten mit normaler einfacher oraler Glucose-Belastung 8 abnorme Cortison-Glucose-Toleranzen. Dabei hatten die 8 Patienten mit pathologischer Cortison-Glucose-Toleranz einen noch höheren Anstieg der Insulin-Spiegel als die 24 Patienten mit regelrechter Cortison-Glucose-Toleranz, was als Beweis für einen Cortisonpotenzierten Insulin-Antagonismus gewertet wurde [10]. Die durch Glucocorticoide beim Menschen induzierte Insulin-Unterempfindlichkeit [32, 33, 54, 68] wird auch dadurch verdeutlicht, daß nach 5 mg Dexamethason per os über 26 Std verteilt, eine intravenöse Insulin-Dosis verdoppelt werden muß, um einen gleichen hypoglykämischen Effekt zu erreichen [83].

Unter Langzeit-Therapie mit Glucocorticoiden soll es nur dann zu einer deutlich pathologischen Glucose-Toleranz kommen, wenn die *genetische* Disposition für einen *Diabetes mellitus* besteht [5, 48]. Solange für die Antilipolyse ausreichende [68] Insulinmengen sezerniert werden können, kommt es beim sog. Steroid-Diabetes nicht zur Bildung von Ketonkörpern und Acidose [2, 5]. Typische diabetische Komplikationen sind beim Steroid-Diabetes ausgesprochen selten [5, 32]. Nach einer Therapie mit 20 mg Prednison pro Tag bekamen 3,4%, nach einer Dosis von 50–100 mg Prednison 27,8% der so behandelten Patienten einen manifesten Diabetes mellitus. Insgesamt boten in diesem Kollektiv 14% aller Patienten, die länger als 3 Tage mit Glucocorticoiden in pharmakologischen Dosen behandelt wurden, einen Steroid-Diabetes [67]. Eine Zusammenstellung der *Häufigkeit* des iatrogenen Steroid-Diabetes bei mehreren großen Patienten-Kollektiven findet sich bei Bastenie [5].

Auch mit Einführung der synthetischen Glucocorticoide ist es nicht gelungen, eine Dissoziation zwischen gluconeogenetischer und antiphlogistischer Wirkung zu erreichen. Deshalb ist eine bestimmte Corticoid-induzierte *entzündungshemmende* Wirkung von einer *fixen diabetogenen Nebenwirkung* begleitet. Die Komplikation eines Steroid-Diabetes ist somit nicht durch den Wechsel des synthetischen Steroids, sondern allein durch Reduktion der Dosis zu vermeiden [41, 58].

Ist eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis wegen der Grundkrankheit nicht möglich, so ist die Beseitigung anderer diabetogener Faktoren vorrangig (z.B. Vermeidung von Übergewicht, Diabetes-Diät). In manchen Fällen ist eine zusätzliche Therapie mit oralen Antidiabetica, gelegentlich auch mit Insulin nicht vermeidbar [5].

*Vollmondgesicht* und *Stammfettsucht* finden sich bei 88, bzw. 86% der Patienten mit Cushing-Syndrom (Tabelle 1). Allerdings wurde nur bei 10% von 50

Cushing-Patienten ein Gewicht beobachtet, das über dem einer normalen Vergleichsgruppe (Alter, Geschlecht, Größe) lag [32]. Die Besonderheit der Fettverteilung beim Cushing-Syndrom bzw. nach Glucocorticoid-Therapie läßt sich bisher nicht erklären. Wahrscheinlich beruht die typische Fettverteilung (Stammfettsucht mit schlanken Extremitäten, Vollmondgesicht) auf einer unterschiedlichen Hormonempfindlichkeit des jeweiligen Fettgewebes [41] und nicht nur auf der Atrophie der Extremitätenmuskulatur [20].

Am isolierten Fettgewebe hemmen Glucocorticoide die Glucose-Aufnahme und somit durch Verminderung des Glycerinphosphatangebots die Wiederveresterung der freien Fettsäuren zu Triglyceriden [33]. Ferner besteht ein echter lipolytischer Effekt, deutlich durch den gleichzeitigen Anstieg des Glycerins und der freien Fettsäuren im Medium [33]. Dazu haben die Glucocorticoide einen permissiven Effekt [2, 27, 33] auf die hormonal stimulierte Lipolyse (Catecholamine, Wachstumshormon). Untersuchungen von Tamm [76] haben gezeigt, daß die lipolytische Wirkung gleicher Dosen von Prednisolon beim Menschen geringer ist als die des Cortisols. Andererseits führte Prednisolon zu einer deutlicheren Steigerung der Blutglucose als Cortisol.

### Knochen

Eine Osteoporose wird beim Cushing-Syndrom mit einer Häufigkeit von 50–60% (Tabelle 1) gefunden [32]. Es ist sehr schwierig, genaue Zahlen über die Häufigkeit der Osteoporose bei Corticoid-Langzeitbehandlung zu erhalten. Das liegt einerseits daran, daß andere Ursachen der Osteoporose (Immobilisierung, Mangelernährung, Nachlassen der Ovarialfunktion) zusätzlich zu der jeweiligen Corticoid-Behandlung wirksam werden. Andererseits ist die röntgenologische Diagnose der Osteoporose mit den typischen Zeichen (Fischwirbel, Keilwirbel, Demineralisation vor allem des Stammskelets und Frakturen) bei üblicher visueller Betrachtung von Röntgenbildern erst möglich, wenn 30–50% des Mineralgehaltes des Skelets verlorengegangen sind [18]. Erst bei Einsatz empfindlicherer densitometrischer Verfahren und bei prospektiver Untersuchung von Patienten mit definierter Grundkrankheit, welche mit und ohne Corticoide behandelt werden, sind genauere Zahlen über die Häufigkeit der Osteoporose bei Corticoid-Therapie zu erwarten. Es besteht aber nach der klinischen Erfahrung kein Zweifel, daß die Osteoporose eine häufige und vor allem praktisch wichtige Komplikation der Corticoid-Therapie ist [8, 9, 18a, 32, 36, 77]. Bei 101 mit Corticoiden behandelten Asthmatikern zeigte die densitometrische Untersuchung des Mineralisationsgrades der Lendenwirbelsäule in 32% der Fälle eine Osteoporose [74].

Zur Frage des Mechanismus, durch welchen Corticoide eine Osteoporose hervorrufen, gibt es im wesentlichen zwei Arbeits-hypothesen: Die eine beinhaltet, daß Corticoide die Synthese der Knochenmatrix (Osteoid) hemmen oder deren Abbau (Eiweißkatabolismus) beschleunigen; die andere besagt, daß Corticoide eine negative Calciumbilanz verursachen [18, 32]. Da endgültige Aussagen zu dieser Frage noch nicht möglich sind, werden hier ausgewählte Einzelbefunde aufgeführt. — Mit Hilfe der Mikroradiographie und der Tetracyclinmarkierung wurde bei 5 Patienten mit Hypercorticismus (dreimal exogen, zweimal endogen)

gezeigt, daß bei normalem bis niedrigem Knochenanbau der Knochenabbau erhöht war [35]. — Bei 23 Fällen von Cushing-Syndrom fand sich ein erhöhter Phosphatexkretionsindex mit einer Tendenz zu Hypophosphatämie, ohne daß entschieden werden konnte, ob es sich hierbei um eine direkte Corticoid-Wirkung auf die tubuläre Phosphatreabsorption oder um einen sekundären Hyperparathyreoidismus handelt [15]. — Corticoide vermindern die intestinale Calciumabsorption als Antagonisten zum Vitamin D [3, 18]. — Der Calciuminfusionstest zeigt bei exogenem und endogenem Hypercorticismus eine verstärkte Calciumretention mit geringerer Calciurie als bei Kontrollpersonen. Die Erklärung dieses Befundes ist ebenfalls offen, da man noch über keine Messungen des Parathormonspiegels bei Hypercorticismus verfügt [80]. — Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die bisher vorliegenden Daten keine Erklärung der Pathogenese der Corticoid-Osteoporose erlauben.

Beobachtungen über die Remission der Stamm-Osteoporose beim Cushing-Syndrom zeigen, daß nach operativer Behandlung des Cushing-Syndroms die Randleisten der Wirbelkörper wieder verkalken, während die Spongiosa osteoporotisch bleibt [63]. Die Corticoid-Osteoporose ist durch prophylaktische Behandlung mit anabolen Steroiden offenbar nicht zu verhindern [45]. Die medikamentöse Behandlung der Corticoid-Osteoporose ist im übrigen unbefriedigend [18], wobei neuere Behandlungsverfahren der Osteoporose, z. B. mit Fluorid [18], noch nicht abschließend zu beurteilen sind.

Als eine besondere Nebenwirkung der Corticoide am Skelet seien noch die seltenen *aseptischen Knochennekrosen* erwähnt, die zu schweren Gelenkdegenerationen führen können [22, 32, 78].

Überzeugende Daten, aus denen auf eine *Dissoziation* zwischen erwünschter antiphlogistischer Wirkung und Osteoporose-begünstigender Wirkung geschlossen werden könnte, fehlen u. E. Sie sind auch erst zu erwarten, wenn

1. die Meßmethoden zur Erfassung einer Osteoporose verbessert werden (Densitometrie etc.),
2. die Pathogenese der Corticoid-Osteoporose geklärt wird und
3. durch Bestimmung von Parathormonspiegeln, Vitamin D und aktiven Metaboliten und eventuell von Kalzitinin [18] die Osteoporose-fördernde Wirkung der Corticoide am Menschen besser zu erfassen ist.

### Skelettmuskel

Man findet beim Cushing-Syndrom (Tabelle 1) das Symptom Adynamie mit einer Häufigkeit von 50 bis 80% [32]. Dabei ist die Adynamie sicher nicht nur auf eine morphologisch faßbare Myopathie, sondern auch auf die oft begleitende Hypokaliämie zu beziehen. Für die Corticoid-Langzeittherapie ist über die Häufigkeit der *Steroid-Myopathie* beim Menschen wenig Sicheres bekannt: Unter Triamcinolon soll eine Myopathie in 5,8% der behandelten Fälle beobachtet worden sein [32]. Betroffen ist vor allem die proximale Muskulatur. Die Erklärung liegt möglicherweise darin, daß diese Muskulatur relativ viele weiße Fasern (Typ II-Fasern) aufweist; Muskelbiopsien beim Cushing-Syndrom [55] und Untersuchungen bei der Maus [49] zeigten näm-

lich, daß diese Phosphorylase-reichen Typ II-Fasern unter Corticoiden bevorzugt atrophieren. Erfreulicherweise ist die Myopathie bzw. Muskelatrophie nach Absetzen der Corticoide oder Beseitigung des Cushing-Syndroms gut reversibel.

Eine besondere Stellung haben im Zusammenhang mit der Myopathie offensichtlich die *fluorierten Corticoide*. Vergleichende Untersuchungen [21] zeigten, daß antiphlogistisch äquipotente Dosen von Triamcinolon und Dexamethason beim Hund eine stärkere Myopathie als andere Corticoide hervorrufen und bestätigen den gleichen empirischen klinischen Eindruck bei Patienten. — Bei intramuskulärer Injektion fluorsubstituierter Corticoide werden immer wieder lokale circumscripte Muskeldegenerationen beobachtet [7].

Daten über den biochemischen Wirkungsmechanismus der Corticoide am menschlichen Muskel liegen nicht vor. Der gesteigerte Proteinkatabolismus führt beim Cushing-Syndrom nicht zu einer vermehrten Ausscheidung von freien Aminosäuren im Urin [18a, 32, 34]. Bei Normalpersonen ruft eine orale Prednison-Behandlung keine wesentliche Veränderung der Gesamt-Aminosäurespiegel im Plasma hervor, während sich das Aminosäuremuster geringfügig verschiebt [39]. — Im Tierexperiment fand man widersprüchliche Ergebnisse, z.B., daß bei niedrigeren Dosen der Aminosäureeinbau in Muskelproteine vermindert ist, während höhere Dosen steigend wirken [32]. Ohne daß man heute entscheiden kann, ob die verminderte Proteinsynthese oder der gesteigerte Proteinkatabolismus im Muskel überwiegt, kann doch festgestellt werden, daß der Schwund der Muskulatur quantitativ eine wesentliche Rolle für die negative Stickstoffbilanz und für die Bereitstellung von Substraten für die Glucogenese (s. o.) spielt.

### Corticoid- und Stress-Ulcus

Das Ulcus ist beim Cushing-Syndrom selten. So fand sich bei 29 Patienten mit Cushing-Syndrom auch nach gründlicher Untersuchung bei keinem Patienten ein Anhalt für ein Ulcus [75]. Hingegen ist das Ulcus als Folge der Corticoid-Therapie eine wegen der Perforationsgefahr [9] *gefürchtete* Komplikation. Nur 8 von 17 Untersuchern fanden eine erhöhte Ulcushäufigkeit, nämlich Ulcera bei 11–26% der Patienten, die oral Corticoide wegen einer chronischen Polyarthritiden erhielten, während nicht behandelte Personen eine *Ulcus-Häufigkeit* von 5–10% haben sollen [32].

Für die Genese der *Steroid-Ulcera* werden folgende Faktoren verantwortlich gemacht [44]: Einerseits stimulieren die Glucocorticoide die HCl-Sekretion des Magens. Fluocortolon soll die Säureproduktion des Magens weniger stimulieren als Prednisolon [70]. Allerdings scheinen auch andere Veränderungen des Magensaftes bei der Ulcusentstehung pathogenetisch wichtig zu sein. Unter ACTH-Therapie kommt es zu einer Verminderung der Magenschleimproduktion und zu einer Veränderung des Kohlenhydrat-Protein-Verhältnisses zu Gunsten der Proteine in den Mucoproteiden [44]. Bei Mäusen wurde nach Cortison-Therapie eine Verminderung der Bildung neuer Parietalzellen beobachtet. Gleichzeitig kam es zu einem schnelleren Verschwinden der neugebildeten Parietalzellen [57]. Experimentell fand sich ferner eine verzögerte Heilung mechanisch gesetzter Ulcera unter Corticoid-Therapie [32].

Nach wie vor offen ist, warum es beim endogenen Hypercorticismus zu keiner größeren Ulcus-Häufigkeit kommt [44]. — Zur *Ulcus-Prophylaxe* wird bei ent-

sprechender Disposition die parenterale Corticoid-Zufuhr statt der oralen und die gleichzeitige Behandlung mit antaciden Präparaten empfohlen [9, 36].

Bei der Genese des *Stress-Ulcus* scheint neben der verstärkten Cortisol-Sekretion die Freisetzung vasoaktiver Substanzen (z.B. Histamin) nach Degranulation der Mastzellen der Magenschleimhaut eine Rolle zu spielen [29]. Plötzliche Veränderungen der vegetativen Innervation werden ebenfalls diskutiert [44].

Lindner fand bei 115 Patienten nach Prednisonmedikation 6mal eine letal verlaufende *Pankreatitis* [43]. Diese Komplikation ist beim endogenen Hypercorticismus nicht bekannt. Die Pathogenese der Corticoid-Pankreatitis ist noch ungeklärt [18a].

## Endokrine Organe

### 1. Einfluß auf die Gonadenfunktion

Bei 77% der Frauen mit Cushing-Syndrom (Tabelle 1) findet sich eine Amenorrhoe. Selten führt dabei ein Hypophysentumor durch lokale Verdrängung zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus. Für die meisten Fälle nimmt man an, daß die Mehrsekretion adrenaler Androgene durch Hemmung der LH-Sekretion die Ovulation verhindert [41]. Allerdings fanden sich bei 5 Patientinnen mit Cushing-Syndrom, von denen 3 eine Amenorrhoe und 2 irreguläre Menses aufwiesen, durchaus normale, allerdings stark schwankende LH- und FSH-Spiegel [62]. Auch für den beim Cushing-Syndrom häufigen Hirsutismus muß die Mehrsekretion adrenaler Androgene in erster Linie verantwortlich gemacht werden.

Synthetische Glucocorticoide verursachen offenbar seltener einen *Hirsutismus*, nach Schreiner allerdings in 40% der Fälle [65]. Glucocorticoide sind andererseits geeignet, durch Feedback-Hemmung der ACTH-Sekretion die Produktion ACTH-abhängiger NNR-Androgene zu unterdrücken, was man sich bei der Therapie des adrenogenitalen Syndroms, aber auch des Hirsutismus zu Nutzen macht [41]. — Bei Behandlung mit synthetischen Glucocorticoiden soll es in 20% der Fälle zu einer *Amenorrhoe* kommen [32]. Allerdings führt Dexamethason akut zu keiner Hemmung der LH- und FSH-Sekretion [71]. — Beim Mann ist eine Verminderung der Zahl und Motilität der Spermatozoen nach einmonatiger Therapie mit 30 mg Prednisolon pro Tag beschrieben worden, die sich erst 6 Monate nach Absetzen der Therapie normalisierte. Dabei trat ebenfalls keine Veränderung der Gonadotropin-Ausscheidung im Urin auf [46].

Zusammenfassend muß man also feststellen, daß für die Pathogenese der Störungen der Gonadenfunktion beim endogenen und exogenen Hypercorticismus noch viele Fragen offen sind.

### 2. Corticoid-Wirkungen auf die Schilddrüsenfunktion

Glucocorticoide vermindern die Radiojodspeicherung in der Schilddrüse und können zu einer Abnahme des proteingebundenen Jods führen [32]. Die Proteinbindung der Schilddrüsenhormone wird insofern verändert, als z.B. Prednison die Thyroxinbindung an das thyroxinbindende Globulin (TBG) vermindert und die Bindung an das thyroxinbindende Präalbumin

(TBPA) vermehrt [53]. Es konnte ferner gezeigt werden, daß Dexamethason den Thyreotropin-Spiegel um 23–96% senkt [85]. Dabei greifen die Glucocorticoide suprahypophysär an, da der Anstieg der TSH-Sekretion nach TRH-Belastung nicht durch Glucocorticoide blockiert wird. Die beschriebenen Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel sind in der Regel nicht von klinisch gravierenden Störungen der Schilddrüsenfunktion begleitet.

### 3. Wachstum

Das Cushing-Syndrom führt bei Kindern regelmäßig zur Verzögerung des Wachstums bzw. zu Zwergwuchs [23, 41]. Bei 8 Patienten im Alter von 1½ bis 19 Jahren lag die Größe unter der 50. Perzentile [23]. Bei präpuberalen Jungen scheint nur das Wachstum verzögert zu sein, die Knochenreifung verläuft normal. Präpuberale Mädchen weisen hingegen eine verfrühte Ossifikation auf [82]. Nach Adrenalectomie kommt es zu einem Wachstumsspurst [23, 82]. Dabei hängt die von diesen Patienten erreichbare Erwachsenengröße nicht von der Dauer des unbehandelten Cushing-Syndroms, sondern vom Knochenalter bei Behandlungsbeginn ab. Wird das Cushing-Syndrom erst nach der Pubertät behandelt, so ist ein späterer Minderwuchs unvermeidlich [23, 41].

Die Ursache der durch Hypercorticismus induzierten Wachstumsverzögerung ist nicht völlig geklärt. Der erhöhte Cortisol-Spiegel führt zu einer Suppression der Wachstumshormon-Sekretion, die sich nach Adrenalectomie wieder normalisiert [50]. Weiterhin scheint der den Proteinkatabolismus fördernde Effekt der Glucocorticoide ein regelrechtes Knochenwachstum zu verhindern [64]. Ferner wird ein Wachstumshormon-antagonistischer Effekt der Glucocorticoide in der Peripherie diskutiert [72].

Pharmako-dynamische *Glucocorticoid-Therapie* führt ebenfalls zur *Verzögerung des Wachstums* [41]. So findet sich bei mit Corticoiden behandelten Patienten ein deutlich verringerter Anstieg des Wachstumshormons auf die üblichen Provokationsteste [17, 32]. Allerdings beobachtete man bei 8 wegen eines Asthma bronchiale mit Corticoiden behandelten Patienten mit verzögertem Wachstum eine normale Wachstumshormon-Sekretion [61], so daß auch hier noch ein Wachstumshormon-unabhängiger Effekt (s.o.) eine Rolle spielen muß. — Die Befunde über die Frage, ob die ACTH-Therapie im Vergleich zur Corticoid-Therapie weniger wachstumshemmend ist, sind widersprüchlich: So fanden Friedmann und Strang [24] eine Beschleunigung des Wachstums, wenn sie von Glucocorticoiden auf äquipotente ACTH-Dosen übergingen, während andere Autoren [51] bei 6 adoleszenten Patienten, die wegen eines Asthma bronchiale mit Corticoiden behandelt wurden, nach Absetzen der Corticoide und 6monatiger ACTH-Therapie, keine signifikante Beschleunigung des Wachstums beobachteten.

### Suppression der

#### Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-NNR-Achse

Beim endogenen Cushing-Syndrom, welches durch ein autonomes Adenom der Nebennierenrinde hervorgerufen ist, findet sich eine Suppression der Achse

Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-kontralaterale Nebennierenrinde [69]. Dementsprechend ist die ACTH-Sekretion des HVL in diesen Fällen nicht mit dem als Corticotropin Releasing Factor benutzten Lysin-Vasopressin zu stimulieren [41, 69].

Die analoge Suppression der Hypothalamus-HVL-NNR-Achse bei Behandlung mit synthetischen Corticoiden ist vielleicht die am besten untersuchte „Nebenwirkung“ dieser Therapie. Man unterscheidet die funktionelle Suppression bei Kurzzeit-Therapie von der strukturellen Atrophie der Nebennierenrinde bei Langzeit-Therapie [69]. Zur Frage der Häufigkeit der *steroid-induzierten Nebennierenrinden-Unterfunktion* und zur Frage der Prophylaxe wurde in diesem Heft von Bethge ausführlich Stellung genommen. Praktisch wichtig ist, an diese Komplikation zu denken, wenn bei einem unter Langzeit-Corticoid-Behandlung stehenden Patienten diese Therapie z.B. anlässlich eines Unfalls oder einer Operation unterbrochen wird, da sonst u.U. ein lebensgefährlicher akuter Cortisol-Mangel entstehen kann. Bei solchen interkurrenten Erkrankungen muß für eine ausreichende Cortisol-Substitution gesorgt werden. Die Streß-Fähigkeit von Patienten, welche unter Corticoid- aber auch unter ACTH-Therapie standen, läßt sich mit dem Insulin-Hypoglykämie-Test *diagnostisch* erfassen [11, 17, 18a, 41, 56, 69]. Versuche, die suppressive Wirkung der Corticoide, ebenso wie andere unerwünschte Nebenwirkungen dadurch zu reduzieren, daß man die Corticoid-Gabe an den endogenen zirkadianen Cortisol-Rhythmus [81] anpaßt, wurden von Bethge zusammenfassend dargestellt [11], s. auch seinen Beitrag in diesem Heft.

Gerade die suppressive Wirkung von synthetischen Glucocorticoiden ist auch am Menschen verhältnismäßig gut quantitativ untersucht worden (Lit. bei [11, 13]). Es sieht so aus, als ob die suppressive Wirkung verschiedener Corticoid-Präparate nur approximativ durch eine Verhältniszahl angegeben werden kann. Den wirklichen Verhältnissen entspricht besser eine auch am Menschen zu gewinnende Dosis-Wirkungskurve, deren Steigung auch von Faktoren, wie Resorptionsgeschwindigkeit und Wirkungsdauer des jeweiligen Corticoid- Präparates abhängt [13]. Einfacher ausgedrückt bedeutet dies, daß verschiedene Corticoide in unterschiedlichen Dosis-Bereichen ungleiche suppressive Wirkungsäquivalenzen aufweisen [13].

### Sonstige Nebenwirkungen

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Cushing-Syndrom (Tabelle 1) werden mittlere bis schwere *psychische* Veränderungen beobachtet [86]. Beschrieben wurden Depressionen, Psychosen (Suicid), Verwirrheitszustände, Angst und Reizbarkeit [32]. Bei der Behandlung mit synthetischen Corticoiden werden prinzipiell ähnliche psychische Symptome beobachtet mit der Ausnahme, daß eine euphorische Komponente häufiger gesehen wird; dies ist allerdings zum Teil sicher auf die Besserung der Symptome der jeweiligen

Tabelle 1. Häufigkeit der klinischen Symptome bei Cushing-Syndrom. Aus: Labhart [41]

Symptome	Häufigkeit (%)	
	nach Soffer	nach Ross [60]
Vollmondgesicht	88	75
Fettsucht	86	88
Hypertonie	85	
Gerötetes Gesicht, mit „Plethora“	77	
Amenorrhoe bei Frauen	77	60
Hirsutismus bei Frauen	73	65
Muskelschwäche	67	61
Striae rubrae	60	
Hämorrhagische Diathese	59	42
Osteoporose	58	
Knöchelödeme	57	
Büffelhöcker	54	
Acne	54	45
Rücken- und andere Knochenschmerzen	54	40
Ekchymosen	52	
Psychische Veränderungen	46	
Pathologische Frakturen	38	
Schlechte Wundheilung, Ulcera crurum	35	
Polyurie und Nykturie	32	
Polydipsie	28	
Kyphose	25	
Nierensteine	20	
Leichte Polycythämie	20	
Exophthalmus	14	

Grundkrankheit zurückzuführen [32]. Die psychischen Symptome scheinen bei der Corticoid-Behandlung auch wesentlich seltener zu sein als beim Cushing-Syndrom [73] und haben darüber hinaus gegenüber der Anfangszeit der Corticoid-Behandlung in ihrer Häufigkeit offenbar auch abgenommen [32].

Eine Erwähnung verdient noch das *Steroid-Glaukom*. Bei Normalpersonen rufen topisch applizierte Corticoide in 30% der Fälle eine Steigerung des intraoculären Drucks hervor, während bei Verwandten von Glaukom-Patienten diese Drucksteigerung sogar in 90% der Fälle beobachtet wurde [32]. Auch beim Cushing-Syndrom findet sich relativ häufig ein erhöhter Augeninnendruck [6]. — Die durch Corticoide hervorgerufene *Katarakt* soll nur bei der Corticoid-Therapie von „Kollagenosen“ beobachtet werden [32].

Bezüglich weiterer Nebenwirkungen sei auf einschlägige Übersichten verwiesen [8, 9, 11, 18a, 32, 36, 65, 66, 77], da es uns in dieser Arbeit weniger auf Vollständigkeit als auf die Diskussion einiger offener Fragen ankommt.

### Die Rolle von Proteinbindung und Stoffwechsel für die Wirkung synthetischer Corticoide

Beim Menschen sind 90% des Plasma-Cortisols an ein  $\alpha$ -Globulin gebunden. Dieses cortisolbindende Globulin (CBG oder Transcortin) ist ein Glykoprotein (MG 52000), das bei einem Plasmacortisol-Spiegel von 20  $\mu$ g pro 100 ml voll gesättigt

ist [84]. Steigt der Spiegel über 20  $\mu$ g pro 100 ml an, wie z.B. beim Cushing-Syndrom, so nimmt der Anteil des freien Cortisols im Vergleich zum Gesamt-Cortisol rascher zu. Ein Teil des nicht transcortin-gebundenen Cortisols wird von Albumin gebunden, das zwar eine große Bindungskapazität, aber eine geringe Affinität für Cortisol aufweist [84]. Die Konzentration des Transcortins ist ACTH-unabhängig. Während der Schwangerschaft und nach Oestrogen-Medikation (Antioviulantien), kommt es zu einem Anstieg der Transcortin-Konzentration. Da während der Schwangerschaft auch das Progesteron im Plasma stark ansteigt, das mit dem Cortisol um die Bindung am Transcortin kompetiert [59], kommt es während der Schwangerschaft nicht nur zu einer Erhöhung des Gesamt-Cortisol-Spiegels, sondern auch des freien Anteils, was den Cushing-ähnlichen Aspekt der Schwangeren erklärt [19]. Alleinige Oestrogen-Therapie führt zu keiner Vermehrung des freien Cortisols, dem allein biologische Aktivität zugeschrieben wird [41, 84]. Ob das Transcortin nur eine Pufferfunktion, welche rasche Schwankungen des Plasma-cortisol-Spiegels ausgleichen soll, oder auch eine Signalfunktion hat, ist noch nicht mit Sicherheit geklärt [84]. Nach Keller u. Mitarb. [38] kann das protein-gebundene Steroid auch in Organen mit proteinpermeablem Gefäßbett (Leber) biologisch aktiv sein. In einem anderen Organ (Pankreas) entfaltet der gleiche Gesamt-Glucocorticoid-Gehalt des Serums noch keine biologische Wirkung, da hier allein das freie Hormon den Rezeptor erreicht [38]. In *Hautbiopsien* konnte ebenfalls kein Anstieg des Cortisol-Gehaltes gefunden werden, nachdem bei Patienten ein Gesamt-Cortisol-Anstieg durch Oestrogene um das 2½fache des Ausgangswertes induziert worden war [31]. Bei 10% der Patienten mit Kollagen-Krankheiten fand sich ein im Verhältnis zur Plasma-Konzentration erhöhter Cortisolgewebsspiegel, der durch eine stärkere Proteinbindung des Cortisols im Gewebe selbst erklärt sein könnte [31].

Die *Proteinbindung* von Prednisolon, wie auch der meisten anderen *synthetischen Glucocorticoide*, ist im Verhältnis zum Cortisol geringer [84]. Allerdings fand sich beim Fluocortolon eine Proteinbindung, die sich quantitativ wie die des Cortisols verhielt. Aus Verdrängungsversuchen mit Tracermengen markierten Cortisols und steigenden Fluocortolon-Konzentrationen ließ sich folgern, daß Cortisol unter therapeutischen Fluocortolon-Dosen nicht aus seiner Transcortin-Bindung verdrängt wird, so daß über die Natur des Fluocortolon-bindenden Proteins noch keine Aussage gemacht werden kann [26]. Wieweit die verschiedene Proteinbindung der synthetischen Corticoide zur Veränderung der *Halbwertszeit* der biologischen Aktivität beiträgt, ist bis jetzt noch nicht zu übersehen.

Die Halbwertszeit des Cortisols beträgt etwa 70 min [81]. Die Inaktivierung des Cortisols kann durch mehrere Faktoren alteriert werden. So stimuliert z.B. das Thyroxin die den A-Ring des Steroid-Moleküls reduzierenden Enzyme [41], was zu einer Verkürzung der Cortisol-Halbwertszeit bei Hyperthyreose führt. Umgekehrt findet sich bei Hypothyreose eine verlängerte Cortisol-Halbwertszeit [41]. Ist die Cortisol-Inaktivierung aus irgendeinem Grunde defekt, so können schon normale Substitutionsdosen zu dem Bild eines Hypercorticismus führen [30]. Befunde von Bailey u. Mitarb. [4] deuten darauf hin, daß bei Patienten mit *chronischer Polyarthrit* die Cortisol-Inaktivierung verändert ist. So fand sich bei diesen Patienten eine signifikant erhöhte 20-Dihydroxycortisol-Ausscheidung im Urin. Der Cortisol/20-Dihydroxycortisol-Quotient war deutlich erniedrigt, was für eine verstärkte extrahepatische Inaktivierung des Cortisols sprechen könnte.

Durch die zusätzliche 1,2-Doppelbindung im A-Ring sowie durch die Einführung von Substituenten bei den synthetischen Glucocorticoiden an den C-Atomen 6, 9 und 16 wird nicht nur die biologische Aktivität verstärkt (Gluconeogenese, antiphlogistische Wirkung) und verändert (Verlust der mineralocorticoiden Wirkung), sondern auch die Inaktivierung gehemmt. Die Halbwertszeit für Dexamethason beträgt etwa 3 Std [9]. Untersuchungen mit tritiummarkiertem Fluocortolon ergaben eine Halbwertszeit der Tritiummarkierung von 4 Std; die Halbwertszeit des unveränderten Fluocortolons im Plasma betrug allerdings

nur 50 min. Diese Untersuchungen [26] verdeutlichen, daß Plasma-Halbwertszeit und biologische, bzw. therapeutische Aktivität nicht miteinander gleichgesetzt werden dürfen.

### Cushing-Schwellendosis und Wirkungsäquivalenzen

Eine gewisse praktische Bedeutung hat im Zusammenhang mit der Diskussion um die unerwünschten Nebenwirkungen der Corticoide der Begriff „Cushing-Schwellendosis“ [9, 36]. Man versteht darunter diejenige Dosis, die bei längerer Anwendung noch gerade kein klinisch erkennbares exogenes Cushing-Syndrom hervorruft. Dieser Begriff ist vielleicht insofern berechtigt, als er überhaupt auf Unterschiede der Wirksamkeit verschiedener synthetischer Corticoide aufmerksam macht und den Arzt an das Problem der Wirkungsäquivalenzen denken läßt. Feste Zahlen für die Cushing-Schwellendosis [36] anzugeben, ist aber sicher problematisch, da die einzelnen Symptome des spontanen und des exogenen Cushing-Syndroms von unterschiedlicher klinischer Bedeutung sind, sehr verschieden häufig auftreten und vor allem einer quantitativen Erfassung kaum zugänglich sind. Die Nebenwirkungen der Corticoid-Therapie, wie z. B. die suppressive Wirkung, sind bei großer individueller Variabilität generell sicher in erster Linie von dem Produkt täglicher Dosis  $\times$  Zeitdauer der Behandlung abhängig [11].

Tabellen, welche eine Übersicht über Wirkungsäquivalenzen verschiedener synthetischer Corticoide geben, findet man in vielen Übersichten und auch in diesem Heft [9, 32, 36, 41, 66, 68a]. Diese Tabellen sind in verschiedener Hinsicht problematisch, so wichtig ihre Berücksichtigung bei der Auswahl der Präparate und der Dosierung jedes synthetischen Corticoids für die Praxis auch ist. Daß die Tabellen in der Regel die Wirkungsäquivalenzen in Form von Quotienten angeben, gestattet zwar eine größenordnungsmäßig richtige Abschätzung der Wirkung, wenn auch feinere Untersuchungen zeigen, daß die Wirkungsäquivalenzen nur durch mathematisch kompliziertere Dosiswirkungskurven dargestellt werden können [13]. Noch gravierender ist der Einwand, daß die Wirkungsäquivalenzen häufig von Tierversuchen abgeleitet werden (s. o.) und nicht die Artunterschiede zwischen Tier und Mensch berücksichtigen [66]. Trotz vieler Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, ein synthetisches Glucocorticoid zu finden, für das unzweifelhaft gezeigt wäre, daß eine Dissoziation des erwünschten antiphlogistischen Effekts von den praktisch wichtigsten unerwünschten Nebenwirkungen (Osteoporose, Eiweißkatabolismus, diabetogene Wirkung etc.) vorliegt [41, 58]. Wirkungsäquivalenz-Tabellen berücksichtigen in der Regel ferner nicht den allerdings nur sehr schwer zu sichernden klinischen Eindruck, daß die gewünschte therapeutische bzw. antiphlogistische Wirkung der verschiedenen Corticoide bei verschiedenen Krankheitsbildern nicht gleich sein könnte [66]. Im Hinblick auf all diese Vorbehalte empfiehlt es sich für die prak-

tische Durchführung der Corticoid-Therapie, mit einem oder wenigen Corticoid-Präparaten zu arbeiten, mit deren Wirkungsäquivalenz man persönliche Erfahrung hat. Für die Langzeit-Therapie mit Corticoiden bleibt die Regel gültig, daß, je kleiner die erforderliche Dosis gehalten werden kann und je kürzere Zeit sie gegeben werden muß, desto geringer das Ausmaß der unvermeidbaren Nebenwirkungen sein wird.

### Literatur

1. Agus, Z. S., Goldberg, M.: J. clin. Invest. **50**, 1478 (1971).
2. Ashmore, J.: Diabetes **13**, 349 (1964).
3. Avioli, L. V., Birge, S. J., Lee, S. W.: J. clin. Endocr. **28**, 1341 (1968).
4. Bailey, E., Greaves, M. S., West, H. F.: Lancet **1967II**, 431.
5. Bastenie, P. A.: Endocrine disorders and diabetes. In: Handbuch des Diabetes mellitus, Hrsg. E. F. Pfeiffer, S. 871. München: J. F. Lehmanns 1971.
6. Bayer, J. M., Neuner, H. P.: Dtsch. med. Wschr. **92**, 1791 (1967).
7. Beckmann, R., Freund-Mölbelt, E. R. G., Ketelsen, U. P.: Path. europ. **5**, 80 (1970).
8. Begemann, H., Kaboth, W.: Internist (Berl.) **8**, 85 (1967).
9. Beickert, A.: Die Glukokortikoid-Therapie innerer Erkrankungen, 2. Aufl. Jena: VEB Gustav Fischer 1968.
10. Berger, S., Downey, J. L., Traisman, H. S., Metz, R.: New Engl. J. Med. **274**, 1460 (1966).
11. Bethge, H.: Klin. Wschr. **48**, 317 (1970).
12. Blombäck, M., Granberg, P. O., Sjöberg, H. E.: Acta endocr. (Kbh.), Suppl. **138**, 97 (1969).
13. Boss, N., Kluge, F., Müller, O. A., Pickardt, C. R., Scriba, P. C.: Acta endocr. (Kbh.) **67**, 508 (1971).
14. Bucher, U.: Dtsch. med. Wschr. **95**, 901 (1970).
15. Camanni, F., Losana, O., Massara, F., Molinatti, G. M.: Acta endocr. (Kbh.) **56**, 85 (1967).
16. Coore, H. G., Randle, P. J.: Biochem. J. **84**, 78 P (1962).
17. Daly, J. R., Glass, D.: Lancet **1971I**, 476.
18. Dambacher, M. A., Scriba, P. C., Haas, H. G.: Epithelkörperchen und metabolische Osteopathien. In: Endokrinologie für die Praxis. München: J. F. Lehmann 1972.
- 18a. David, D. S., Grielo, M. H., Cushman, P.: J. chron. Dis. **22**, 637 (1970).
19. Doe, R. P., Dickinson, P., Zinneman, H. H., Seal, U. S.: J. clin. Endocr. **29**, 757 (1969).
20. Drews, J.: Med. Klin. **64**, 773 (1969).
21. Faludi, G., Mills, L. C., Chayes, Z. W.: Acta endocr. (Kbh.) **45**, 68 (1964).
22. Fisher, D. E., Bickel, W. H., Holley, K. E.: Mayo Clin. Proc. **44**, 252 (1969).
23. Fontanellaz, H. P.: Helv. paediat. Acta **26**, 28 (1971).
24. Friedman, M., Strang, L. B.: Lancet **1966II**, 568.
25. Gander, G. W., Brown, R. E., Goodale, F.: Endocrinology **82**, 195 (1968).
26. Gerhards, E., Nieuweboer, B., Schulz, G., Gibian, H.: Acta endocr. (Kbh.) **68**, 98 (1971).
27. Goodman, H. M.: Endocrinology **86**, 1064 (1970).
28. Gotzen, R., Dissmann, T., Lohmann, F. W., Molzahn, M., Kalinke, B.: Klin. Wschr. **49**, 19 (1971).
29. Guth, P. H., Hall, P.: Gastroenterology **50**, 562 (1966).
30. Howard, J. E., Migeon, C. J.: Amer. J. med. Sci. **235**, 387 (1958).
31. Hvidberg, E., Schou, J., Jansen, J. A., Clausen, J. E.: Acta med. scand. **184**, 215 (1968).
32. Janoski, A. H., Shaver, J. C., Christy, N. P., Rosner, W.: On the pharmacological actions of 21-carbon hormonal steroids ("glucocorticoids") of the adrenal cortex in mammals. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XIV,3, The adrenocortical hormones, Teil 3, Hrsg.



- H. Wender-Deane and B. L. Rubin, S. 256ff. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
33. Jeanrenaud, B., Renold, A. E.: Metabolic effects of corticosteroids. In: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. I, Hrsg. E. F. Pfeiffer, S. 591. München: J. F. Lehmanns 1969.
  34. Jones, J. E., Graham, N. A., Seal, U. S.: J. clin. Endocr. **29**, 1559 (1969).
  35. Jowsey, J., Riggs, B. L.: Acta endocr. (Kbh.) **63**, 21 (1970).
  36. Kaiser, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis. Stuttgart: G. Thieme 1965.
  37. Kalsner, S.: Circulation **24**, 383 (1969).
  38. Keller, N., Richardson, U. I., Yates, F. E.: Endocrinology **84**, 49 (1969).
  39. Keppler, D., Hoffmann, G.: Klin. Wschr. **46**, 106 (1968).
  40. Kriss, J. P.: The nature and significance of the long-acting thyroid stimulator. In: Advances in metabolic disorders, vol. 3, p. 209. New York: Academic Press 1968.
  41. Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion, 2. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971.
  42. Levy, A. L., Waldmann, T. A.: J. clin. Invest. **49**, 1679 (1970).
  43. Lindner, H.: Dtsch. med. Wschr. **17**, 833 (1964).
  44. Lorenz, W., Feifel, G.: Dtsch. med. Wschr. **95**, 1848 (1970).
  45. Lund, H.: Acta med. scand. **174**, 735 (1963).
  46. Mancini, R. E., Laveri, J. C., Müller, F., Andrade, J. A., Saraceni, D. J.: Fertil. and Steril. **17**, 500 (1966).
  47. Matsui, N., Plager, J. E.: Endocrinology **84**, 1439 (1969).
  48. McKiddie, M. T., Jasani, M. K., Buchanan, K. D., Boyle, J. A., Buchanan, W. W.: Metabolism **17**, 730 (1968).
  49. Mittelbach, F., Pongratz, D.: Virchows Arch. path. Anat. **343**, 100 (1967).
  50. Morrow, L. B., Mellinger, R. C., Prendergast, J. J., Guansing, A. R.: J. clin. Endocr. **29**, 1364 (1969).
  - 50a. Nielsen, J. B., Drivsholm, A., Fischer, F., Brøchner-Mortensen, K.: Acta med. scand. **173**, 177 (1963).
  51. Norman, A. P., Sanders, S.: Lancet **1969I**, 287.
  52. Oakley, W. G., Jones, V. E., Cunliffe, A. C.: Brit. med. J. **1967II**, 134.
  53. Oppenheimer, J. H., Werner, S. C.: J. clin. Endocr. **26**, 715 (1966).
  54. Pfeiffer, E. F.: Statik und Dynamik der Insulinsekretion, Proto-Diabetes und Adipositas. In: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II, Hrsg. E. F. Pfeiffer, S. 123. München: J. F. Lehmanns 1971.
  55. Pleasure, D. E., Walsh, G. O., Engle, W. K.: Arch. Neurol. (Chicago) **22**, 118 (1970).
  56. Plumbton, F. S., Besser, G. M.: Brit. J. Surg. **56**, 216 (1969).
  57. Ragins, H., Wincze, F.: Endocrinology **84**, 83 (1969).
  58. Ringler, I., West, K., Dulin, W. E., Boland, E. W.: Metabolism **13**, 37 (1964).
  59. Rosenthal, H. E., Slaunwhite, W. R., Jr., Sandberg, A. A.: J. clin. Endocr. **29**, 352 (1969).
  60. Ross, E. J., Marshall-Jones, P., Friedman, M.: Quart. J. Med. **35**, 149 (1966).
  61. Sanders, S. S., Norman, A. P.: Brit. med. J. **1969 III**, 25.
  62. Saxena, B. B., Demura, H., Gandy, H. M., Peterson, R. E.: J. clin. Endocr. **28**, 519 (1968).
  63. Schattenfroh, C., Buse, H.: Dtsch. med. Wschr. **94**, 1070 (1969).
  64. Schleiter, F. E., Clift, G. V., Meyer, R., Streeten, D. H. P.: J. clin. Endocr. **27**, 22 (1967).
  65. Schreiner, H. E.: Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. **104**, 89 (1959).
  66. Schreiner, H. E.: Das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), die Hormone der Nebenniere (Cortison, Adrenalin), das Insulin, sowie die Hormone der Schilddrüse und Nebenschilddrüse. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. V/1, Teil A, S. 550. Hrsg. A. Marchionini. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.
  67. Schubert, G. E., Schulte, H. D.: Dtsch. med. Wschr. **88**, 1174 (1963).
  68. Schwarz, K., Scriba, P. C.: Endokrinologie für die Praxis. Teil III: Diabetes mellitus, Hypoglykämien. München: Lehmanns 1969.
  - 68a. Scriba, P. C., Schwarz, K.: Mkurse ärztl. Fortbild. **20**, 129 (1970).
  69. Scriba, P. C., Werder, K. v., Schwarz, K. (Red.): Hypothalamus und Hypophyse. In: Siegenthaler, W., Klinische Pathophysiologie, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme (in Vorbereitung.)
  70. Seifert, E.: Med. Welt **21** N. F., 2127 (1970).
  71. Solbach, H. G., Wiegmann, W., Franchimont, F.: Horm. Metab. Res. **1**, 247 (1969).
  72. Soyka, L. F., Crawford, J. D.: J. clin. Endocr. **25**, 469 (1965).
  73. Steinbach, M.: Med. Welt **17** N. F., 294 (1966).
  74. Stresemann, E., Krokowski, E.: Klin. Wschr. **45**, 564 (1967).
  75. Tafurt, C.: Endokrinologie **52**, 8 (1967).
  76. Tamm, J., Bruder, J.: Endokrinologie **56**, 178 (1970).
  77. Treadwell, B. L. J., Sever, E. D., Savage, O., Copeman, W. S. C.: Lancet **1964I**, 1121.
  78. Uehlinger, E.: Schweiz. med. Wschr. **94**, 1527 (1964).
  79. Vorlaender, K. O.: Internist (Berl.) **8**, 94 (1967).
  80. Wajchenberg, B. L.: J. clin. Endocr. **31**, 260 (1970).
  81. Weitzman, E. D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T. F., Hellman, L.: J. clin. Endocr. **33**, 14 (1971).
  82. Welbourn, R. B., Montgomery, D. A. D., Kennedy, T. L.: Brit. J. Surg. **58**, 1 (1971).
  83. v. Werder, K., Hane, S., Forsham, P. H.: Horm. Metab. Res. **3**, 171 (1971).
  84. Westphal, U.: Steroid-protein interactions. Monographs on endocrinology. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971.
  85. Wilber, J. F., Utiger, R. D.: J. clin. Invest. **48**, 2096 (1969).
  86. Williams, R. H.: J. clin. Endocr. **31**, 461 (1970).

Prof. Dr. med. P. C. Scriba  
 Dr. med. K. v. Werder  
 II. Medizinische Klinik der Universität  
 D-8000 München 2, Ziemssenstr. 1  
 Deutschland